

**Treatment of Alzheimer's disease by chelating aluminium - using electron-rich oxine derivs., e.g. ester(s) or urethane(s) or 8-hydroxy-quinoline or - quinaldine**

Publication number: DE3932338

Publication date: 1991-04-11

Inventor: LEHMANN HANS-DIETER DR (DE)

Applicant: NMI NATURWISSENSCHAFTL U MEDIZ (DE)

Classification:

- international: **A61K31/00; A61K31/47; A61K31/00; A61K31/47;**  
(IPC1-7): A61K31/47

- european: A61K31/00; A61K31/47

Application number: DE19893932338 19890928

Priority number(s): DE19893932338 19890928

Report a data error here

**Abstract of DE3932338**

Reducing the toxicity of aluminium ions in humans comprises chelating them to form an electron-rich oxine structure. The uncomplexed precursor of the complex is broken down by oxidn., hydrolysis or a coupling reaction in the body, to form substances excreted by the kidney. The complexing agent is pref. an electron-donor-substituted quinoline or quinaldine oxidised at position 8, esp. the 8-hydroxy deriv. masked by an ester or urethane gp. The detoxifying process pref. uses citrate, cis aconitate and/or fluoride together with the complexing agent. USE/ADVANTAGE - Al(3+) ions are suspected of causing Alzheimer's disease, esp. where a deficiency of citrate ions exists. The complexes remove Al (3+) from the brain and bloodstream, and are readily eliminated by the kidneys. They have higher affinity for aluminium than citrate, and can therefore remove aluminium from citrate complexes.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑬ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 3932338 A1**

⑥ Int. Cl. 5:  
**A61K 31/47**

⑳ Aktenzeichen: P 39 32 338.2  
㉑ Anmeldetag: 28. 9. 89  
㉒ Offenlegungstag: 11. 4. 91

DE 3932338 A1

㉑ **Anmelder:**

NMI Naturwissenschaftl. u. Medizinisches Institut an  
der Universität Tübingen in Reutlingen, 7410  
Reutlingen, DE

㉒ **Erfinder:**

Lehmann, Hans-Dieter, Dr., 7454 Zimmern-Bisingen,  
DE

⑤ **Verfahren zur präventiven Therapie von Morbus Alzheimer**

Im Falle von Citrat-Mangelerscheinungen im Gehirn schädigen dadurch freigesetzte Aluminium-Ionen die sensiblen Neuro-Rezeptoren. Das damit verbundene lokale Energiedefizit verhindert die Reparatur der irreversiblen Schäden und führt zu pathologischen Ablagerungen. Zur Vermeidung dieser Läsionen werden elektronenreiche Komplexbildner mit Oxin-Struktur verwendet. Sie werden in Form von nicht komplexierenden Vorstufen peroral verabreicht.

DE 3932338 A1

M. Alzheimer ist eine heute erschreckend zunehmende Form der Demenz, vor allem der Altersdemenz. Es besteht der Verdacht, daß sie aus dem Zusammentreffen mehrerer Faktoren resultiert: einer "normalen" latenten Intoxikation mit  $> 2$  wertigen Ionen, insbesondere mit  $Al^{3+}$ -Ionen und einem pathologischen Citratmangel, der genetisch bedingt sein kann oder aber durch eine Unterversorgung gewisser Hirn-Partien mit Citrat entstehen kann z. B. bei mangelhafter Versorgung mit Glucose.

Die Aufnahme von  $Al^{3+}$ -Ionen im Magen-Darm-Trakt, der Transport im Blutkreislauf sowie die renale Ausscheidung ist von der Bildung löslicher Aluminium-Komplexe abhängig. EDTA, Oxin, Desoxiferramin, Fluorid und Citrat sind bekannt als gute Komplexbildner. Letzterer ist vor allem im physiologischen Milieu von Bedeutung.

Unter normalen Bedingungen ist ubiquitär vorkommendes Aluminium im physiologischen Milieu von Citrat als Transportvehikel komplexiert: es wird so im Darm aus der Nahrung resorbiert, über den Blutkreislauf transportiert und über die Niere wieder ausgeschieden. In Form von mehrkernigen Komplexen mit anderen Liganden können Aluminium-Ionen mit Citrat zusammen auch an saure Proteine und an Biopolymere, wie z. B. Heparane und an als Kationtauscher wirksame Funktionen, wie z. B. Neuro-Rezeptoren angelagert werden. In derartigen Assoziaten schützt Citrat die Biopolymeren vor irreversiblen Schäden, die im Falle seiner Abwesenheit durch die vernetzende Wirkung von Aluminium-Ionen entstehen.

Citrat wird im Körper in großen Mengen auf- und wieder abgebaut (Zitronensäure-Zyklus). Ein Mangel an diesem zentralen Stoffwechselprodukt hat in Gegenwart von Aluminium-Ionen fatale Folgen, da auch als Komplexbildner schützendes Citrat dann metabolisiert wird. Eine lokale Störung im Zitronensäure-Zyklus hat weiterhin Auswirkungen auf die lokal verfügbare, aus dem Abbau von Glucose stammende Energie.

Die freigesetzten Aluminium-Ionen vernetzen sensible Biopolymere durch Komplexbildung mit deren sauren Gruppen. Sie wirken wie andere Streßfaktoren, wie z. B. denaturierende Hitze oder Schwermetall-Ionen und lösen Reparatur-Mechanismen der Nervenzellen aus.

Bei Citratmangel kommen diese Reparatur-Mechanismen ins Stocken wegen des mit Störungen im Zitronensäure-Zyklus verbundenen Energie-Defizits (ATP-Mangel). Die Folge sind Ablagerungen von unvollständig abgebauten, geschädigten Biopolymeren bzw. von ihren zur Selbstaggregation neigenden Bruchstücken in den für M. Alzheimer typischen Formen (Amyloid, Neurofibrillen, neuritische Plaque). Auch Regulatoren des Protein-Stoffwechsels (Protease-Inhibitoren) wie Ubiquitin sind in den Ablagerungen nachweisbar. Kleine Kerne von Aluminiumsilikat in den pathologischen Depotonen deuten auf einen kausalen Zusammenhang bei der Entstehung hin.

Eine Präventivmaßnahme gegen die Freisetzung von Aluminium-Ionen im Falle eines Citratmangels ist die Bereitstellung von starken Komplexbildnern für Aluminium. Sie müssen physiologisch unbedenklich sein, müssen einkernige, nicht assoziierende Komplexe bilden, die ausgeschieden aber nicht metabolisiert werden. Mit ihrer Hilfe sollen die eingelagerten Aluminium-Ionen über den Blutkreislauf und die Niere aus dem Gehirn

eliminiert werden, d. h. der mit Aluminium-Ionen gebildete Komplex muß nierengängig sein.

Es ist bekannt, daß Fluorid Enzym-Systeme aktivieren kann, die ATP-abhängig sind. Man hat dies darauf zurückgeführt, daß durch Komplexbildung mit Fluorid  $Al^{3+}$ -Ionen blockiert werden, die als Verunreinigung in Enzympräparaten vorhanden sind und mit  $Mg^{2+}$ -Ionen um die Bindungsstelle am ATP konkurrieren.

Der Komplexbildner für Aluminium-Ionen soll peroral verabreichbar sein, d. h. er darf im Darm kein Aluminium komplexieren und so in den Kreislauf einschleusen. Am Wirkort, d. h. für die Therapie von M. Alzheimer im Gehirn, muß seine Affinität zu Aluminium-Ionen höher sein als die von Citrat oder von sauren Gruppen der Neurorezeptoren.

Aus der analytischen Chemie ist bekannt, daß Oxin (8-Hydroxy-chinolin) und seine Derivate, wie z. B. Ferron (8-Hydroxy-7-jod-chinolin-5-sulfonsäure), eine hohe Affinität zum Aluminium-Ion besitzen. Abgesehen von der Frage ihrer Toxizität — z. B. wird SMON (subakute myelo-optische Neuropathie) auf halogenierte Oxine zurückgeführt — kommen sie für eine direkte perorale Applikation nicht in Frage, da sie Aluminium-Ionen aus dem Darminhalt in den Blutkreislauf transportieren würden.

Überraschend wurde gefunden, daß Oxin-Vorläufer, insbesondere geeignet substituierte Chinoline und Chinaldine, in der Leber durch Kopplungs- und Oxidationsreaktionen entgiftet werden und auf diese Weise nierengängige Komplexbildner für die Aluminium-Eliminierung aus dem Gehirn und Blutkreislauf ergeben. Die komplexierend wirksame Oxin-Struktur läßt sich auch hydrolytisch aus acylierten, d. h. maskierten 8-Hydroxy-Chinolinen freisetzen. Ihre im Vergleich zu Citrat und anderen Carboxylat-Funktionen höhere Affinität zu Aluminium-Ionen bewirkt eine Umkomplexierung. Dadurch können diese Ionen auch bei Citrat-Mangel in Lösung gehalten und über die Niere ausgeschieden werden. Besonders geeignet sind Elektronen-Donatoren als Substituenten des Chinolins oder des Chinaldins: sie erleichtern einerseits die Oxidation des Kohlenstoffs in Stellung 8 des hetero-aromatischen Systems, d. h. sie mindern seine Hepatotoxizität und erhöhen andererseits die Affinität des entstehenden Komplexbildners zu den  $Al^{3+}$ -Ionen.

Zur Ausbildung von monomolekularen wasserlöslichen Komplexen wird die therapeutisch wirksame Struktur vorzugsweise dreifach in bewegliche Polyätherketten oder Macrocyclen eingebaut. Beispiele sind dafür die Umsetzungsprodukte des Broquinaldols (5, 7-Dibrom-chinaldin) mit dem Natrium-Salz von Polyäthylenglykol ( $Na O-(CH_2CH_2O)_n Na$  mit  $n \geq 2$ ). Die Elektronen-Donatoren sind in diesem Falle Ätherfunktionen am stickstofffreien Ring des heteroaromatischen Systems. Zur Bildung von Uronsäure-Konjugaten sind als Elektronen-Donatoren OH- oder NH-Gruppen günstig, vorzugsweise in Stellung 4, 5 oder 7.

Für die Therapie von Morbus Alzheimer werden die erfindungsgemäßen Komplexbildner in Form ihrer Vorstufen zusammen mit Medikamenten verabreicht, die die Gehirndurchblutung fördern. Eine gleichzeitige Citratgabe ist angezeigt in Formen, die das Risiko von Gerinnungsstörungen des Blutes ausschließt. Gegebenenfalls kann eine Kombination mit Fluorid oder cis-Aconitat angezeigt sein.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Unterdrückung der Toxizität freier Aluminiumionen im menschlichen Organismus durch Chelatbildung, **dadurch gekennzeichnet**,  
daß die Komplexbildner eine elektronenreiche Oxin-Struktur besitzen. 5
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß nicht komplexierende Vorstufen der Komplexbildner verabreicht werden, die im Körper durch Oxidations-, Hydrolyse- und/oder Koppelungsreaktionen zu nierengängigen Derivaten umgewandelt werden. 10
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mit Elektronen-Donatoren substituierte Chinoline oder Chinaldine verwendet werden, die in Stellung 8 oxidiert werden. 15
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mit Elektronen-Donatoren substituierte 8-Hydroxy-Chinoline oder 8-Hydroxy-Chinaldine verwendet werden, deren Hydroxylgruppe durch Veresterung oder durch Urethanbildung reversibel maskiert ist. 20
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4 zur präventiven Therapie von Morbus Alzheimer, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorstufe des Komplexbildners in geeigneter pharmazeutischer Zubereitung peroral verabreicht wird. 25
5. Anwendung des Detoxifizierungs-Verfahrens für die Therapie von Morbus Alzheimer, dadurch gekennzeichnet, daß die Komplexbildner nach Ansprüchen 1–5 mit Citrat, cis-Aconitat und/oder Fluorid kombiniert werden. 30

35

40

45

50

55

60

65

— Leerseite —

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**